

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de neurologie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. Georges de MORSIER

Contribution à l'étude des psychoses survenant au cours du traitement à la cortisone

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Verna Mc INTOSH

de

Kingsta (La Jamaïque)

Thèse N° 2479

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de neurologie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. Georges de MORSIER

Contribution à l'étude des psychoses survenant au cours du traitement à la cortisone

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

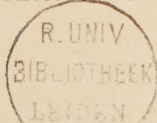
par

Verna Mc INTOSH

de

Kingsta (La Jamaïque)

Thèse N° 2479



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur G. de Morsier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 13 mars 1957.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2479

Nous voulons exprimer notre profonde gratitude à notre Maître, le professeur G. de Morsier, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui n'a cessé de nous apporter ses conseils judicieux.

Nos remerciements vont aussi au Docteur J. Baumann qui nous a aidé dans nos recherches.

A MES PARENTS *en témoignage de sincère reconnaissance.*

A MON MARI.

INTRODUCTION

L'usage de l'hormone hypophysaire adrénocorticotrope (A.C.T.H.) et de la cortisone par l'intermédiaire de laquelle agit la précédente, s'est répandu ces dernières années dans le traitement de beaucoup de maladies, en particulier du collagène. Mais on constata bientôt que les succès thérapeutiques de l'hyperadrénalinémie sur la symptomatologie des affections organiques (disparition des douleurs et de l'impotence articulaire en particulier), s'accompagnaient parfois d'un certain nombre de réactions psychiques allant de légères modifications de l'humeur et du comportement, jusqu'à des psychoses de divers types.

Ce sont ces dernières que nous nous sommes proposés d'étudier ici, à l'occasion d'un cas où elles vinrent compliquer le traitement par la cortisone, de lésions érythémato-papuleuses des membres inférieurs, chez une femme de 43 ans.

HENCH et KENDALL (1), (2), ont signalé, en 1950, que des modifications psychiques se produisent chez 75% des malades traités. Il s'agit alors d'effets que MACH et BARRELET (3) appellent "utiles" et qui consistent en euphorie, bien-être, amélioration de l'humeur auparavant souvent déprimée et d'un léger état d'excitation psychique et de suractivité s'accompagnant du sentiment de facilitation des processus intellectuels, d'augmentation d'intensité et de qualité du travail cérébral qui seraient à l'origine de l'"insomnie confortable" de HENCH.

Ces symptômes furent d'abord estimés de nature réactionnelle et attribués à l'amélioration physique, mais on observa par la suite qu'ils se produisaient même en l'absence d'amélioration physique. Par ailleurs, le contrôle de l'efficacité intellectuelle par un test d'intelligence non verbal et un test de vocabulaire, auquel procédèrent en 1952 DELAY, PICHOT et AUBRY (4), révéla que, contrairement à l'impression subjective, ce sentiment correspondait à une légère baisse de l'efficacité intellectuelle.

HISTORIQUE DES CAS PARUS DANS LA LITTÉRATURE

Voici, dans l'ordre chronologique, la liste que nous avons pu dresser, des cas publiés de psychoses survenues au cours ou après des traitements par la cortisone ou l'A.C.T.H., de diverses maladies organiques:

<u>Auteurs</u>	<u>Année</u>	<u>Symptomatologie</u>
Rome et Braceland (5)	1950	manie chez cyclothymiques dépression catatonie réaction schizophrène paranoïde épisode schizophrénique panique paranoïde chez schizophrène ancien.
Mach et Barrelet (3)	1950	manie aiguë et délire hallucinatoire chez le même malade. catatonie maniforme aiguë avec fièvre et deshydratation.
Coste, Piguet, Bertagna, Flavigny (10)	1951	Hypomanie avec confusion mentale, anxiété, désorientation, onirisme, hallucinations, incohérence et délire.
Hansohoff, Brust, Reiser, Mirsky et Ferris (cité par Glaser (9)	1951	psychose toxique aiguë avec délire paranoïde.
De Sèze et coll. (8)	1951	confusion mentale et délire onirique.
Louyot, Martin et Frish (35)	1952	
Clark, Bauer, Cobb (11)	1952	Hypomanie, 2 crises convulsives, paranoïde, hallucinations, dépression, 3 crises convulsives, mort. dépression, puis agitation avec confusion, idées paranoïdes. sentiment possession diabolique, incohérence, négativisme, tendance au suicide. agitation, idées paranoïdes et

<u>Auteurs</u>	<u>Année</u>	<u>Symptomatologie</u>
		hallucinations sensorielles, dépression, confusion puis délire paranoïde avec hallucina- tions sensorielles. psychose schizo-affective avec régression foetale, confusion et hallucinations
Clark, Quarton, Cobb et Bauer (19)	1953	dépression lors traitement ACTH hypomanie lors ACTH délire paranoïde avec hallucina- tions tentative de suicide et hallucina- tions lors traitement ACTH dépression, idées de suicide, paranoïde, négativisme et mort. anxiété, fuite des idées, confu- sion, agitation et hallucina- tions. dépression, confusion, désorien- tation. dépression, hallucinations audi- tives paranoïdes dépression et délire paranoïde hallucinatoire, tentative de suicide dépression avec idées de suicide puis psychose maniaco-dépres- sive avec agitation et logor- rhée, idées de persécution agitation, incohérence, idées de grandeur et de persécution, hallucinations sexuelles agitation, confusion, désorien- tation, hallucinations, idées délirantes agitation et hallucinations.
Glaser (9)	1953	manie lors A.C.T.H., puis dépres- sion lors cortisone manie

<u>Auteurs</u>	<u>année</u>	<u>Symptomatologie</u>
		manie
		hypomanie lors A.C.T.H., puis dépression paranoïde avec syn- drome confusionnel lors corti- sone
		stupeur lors A.C.T.H.
		dépression lors A.C.T.H. avec hallucinations et désorienta- tion.
		dépression, confusion et idées paranoïdes
		dépression paranoïde avec confu- sion
		confusion mentale avec tendances paranoïdes et hallucinations
		confusion avec délire paranoïde et hallucinations
		dépression avec idées de suicide
Rainsford (25)	1953	confusion mentale avec désorien- tation, idées de persécution et hallucinations
Letailleur, Schmidt et Wicker (34)	1954	hypomanie avec intrication d'é- léments confusionnels et schi- zophréniques, propos érotiques, fuite des mots et des idées, chants, pleurs et rires
Delay, Bertagna et Luras (13)	1954	10 cas variés (dépressions, hy- pomanie, délire et confusion, cette dernière présente dans 8 cas sur 10
Rondepierre (32)		manie, état dépressif puis schi- zophrénie avec idées déliran- tes paranoïdes, hallucinations échelonnées sur plus d'un an
Kelleher et Sneddon (33)	1955	agitation, confusion puis délire paranoïde et désorientation hypomanie avec fausses reconnais- sances, confusion et fuite des idées.

RELATION D'UN CAS PERSONNEL

Madame D.F., âgée de 43 ans, est entrée dans le service de Neurologie de l'Hôpital Cantonal de Genève (Prof. G. de Morsier), le 23 avril 1956, dans un état d'agitation extrême avec logorrhée, aprosexie (mobilité de l'attention) et délire éroto-maniaque à la faveur d'une substitution de personne, secondaires à un traitement à la cortisone institué pour troubles vasculaires érythro-cyanotiques des membres inférieurs.

Si la recherche des antécédents psychopathiques ne permet pas de découvrir aucune affection mentale dans la famille de la malade, du moins, celle-ci avait-elle déjà présenté à l'âge de 13 ans(?) et à 18 ans des épisodes d'anorexie mentale vraisemblablement.

Vers 25 ans, apparurent des troubles vasculaires aux membres inférieurs, avec livido, pour lesquels on pratiqua, à l'âge de 32 ans, la résection de la crosse de la saphène interne.

La malade divorça après 7 ans de mariage "subi", pour infidélité du conjoint.

A l'école, elle s'est montrée une élève moyenne, et exerce depuis 10 ans, une activité stable dans un bureau.

Au début du mois de mars 1956, quittée par son ami, un étranger regagnant son pays, la malade réagit à ce choc émotif par un épisode dépressif avec prédominance d'insomnie, impossibilité de fixer son attention pendant son travail et quelques signes de subexcitation avec irritabilité. Elle envisage alors de prendre quelques semaines de repos.

De l'œdème sus-malléolaire et les lésions persistantes érythémato-papuleuses de la face postérieure du tiers inférieur des deux jambes sont traitées à ce moment par la cortisone, en tout 1 gr., aux doses de 150 mgr. pendant deux jours, puis 100 mgr. pendant 4 jours, et 75 mgr. pendant 4 autres jours, du 24 mars au 2 avril. Quelques troubles de rétention hydrique qui se sont produits à la fin du traitement font interrompre celui-ci brusquement.

C'est immédiatement après, qu'en convalescence, la patiente attire l'attention par la bizarrerie de son comportement, d'importuns discours à tout venant, des chants. L'agitation qui va augmentant atteint son comble lors des dernières règles et nécessite alors son internement dans un hôpital psychiatrique.

De retour au domicile de ses parents depuis le 14 avril

la malade qui n'a pas un instant de calme, sort chaque soir pour hanter cabarets et dancings et ne regagner son domicile que vers 2 ou 3 heures du matin. Recueillie par une amie, dans un accès d'agitation psycho-motrice, le 17 avril, elle brise tout ce qu'elle a sous la main, si bien qu'on est obligé de l'enfermer dans sa chambre.

Peu après, la rencontre d'un homme jeune ressemblant à son ami suscite une véritable substitution de personne (au profit d'une certaine ressemblance, qu'elle dit frappante, elle s'attache aussitôt à lui et s'adresse parfois à lui comme à son ami, tout en sachant qu'il s'agit d'un autre) et des idées délirantes (la malade se croit dès lors mariée à cet homme).

Enfin, le 23 avril, dans un bar, elle se deshabilite en public et profère des propos obscènes, épisode qui motive son entrée à l'Hôpital, dans le service de Neurologie.

Là, elle se montre très agitée, logorrhéique, familière et grossière, la fuite des idées suscitant de longues digressions à tout propos, avec foisonnement d'associations souvent incohérentes et parfois écholaliques, par simples assonances. Son attitude est parfois théâtrale, elle ménage ses effets qu'elle soigne manifestement. Son discours ponctué d'exclamations est truffé de mots anglais et dénote une superficialité qui se double de vantardise.

L'agitation psycho-motrice se manifeste entre autres dans une propension à se deshabiller fréquemment et sans motif, puis à se rhabiller aussitôt. Elle griffonne beaucoup et couvre des feuilles de papier de dessins symboliques (trois poissons entrelacés apparaissent souvent, revêtus de diverses significations: LUI, ELLE, NOUS, ou bien: SANTE, "FRIC", AMOUR ou AMITIE. Elle note aussi de courts fragments de poésie. Le contenu des lettres qu'elle adresse à pas mal de personne est tissu d'impressions momentanées d'un optimisme naïf. Des bribes de chansons aux thèmes sentimentaux s'ornent de coeurs enlacés qui semblent se rapporter indistinctement à l'ancien ami ou au sosie qui s'y est substitué en son absence.

En outre, elle annonce à ses proches son mariage avec le sosie, tantôt comme un fait accompli, tantôt (et ceci, le lendemain), comme un évènement prochain.

L'examen psychologique par le test de Rorschach met en évidence un état maniaque très net avec diminution de l'efficacité mentale pour une tâche donnée, fatigabilité hâtive (les fautes augmentent) après un bon départ, par défaut d'acquisivité, défaut de concentration

volontaire sur une tache donnée, aprosexie. La mémoire associative reste nettement au-dessous de la limite de la tolérance, avec un certain degré d'amnésie élective pour les faits vécus depuis le début de son accès maniaque. L'interprétation des dessins manifeste une bonne structure intellectuelle, mais les réponses trahissent un fort degré d'hyperassociativité, de confabulation, une recherche terminologique maniérée et une complaisance à recourir à des mots anglais.

L'examen physique à l'entrée n'a rien révélé, mise à part une leucorrhée tenace par vaginite traitée par irrigations vaginales. Les status cardio-vasculaires, respiratoires, digestif et nerveux sont sans particularité. Il persiste en outre des éléments érythémato-papuleux aux tiers inférieurs des deux jambes, localisés à la face postérieure. L'état de nutrition est resté excellent. Le Wasserman est négatif.

Un tracé électro-encéphalographique à activité de base alpha instable (10-12 c/s), associée à des fréquences plus rapides antérieures, ne présente pourtant pas de traits proprement pathologiques.

Divers examens chimiques du sang (azote non protéique, protides totaux, glucose veineux) sont normaux. Les examens du fonctionnement hépatique pratiqués à la suite d'une urobilinurie transitoire à l'entrée, sont également négatifs (Takata, Thymol, Céphaline-cholestérol, formol-gel). La vitesse de sédimentation est à 12/24, puis 19/37.

Un examen de sang du 28.4 indiquait 4.700.000 gl. r.; Hb: 97%; Index colorimétrique: 1,02. Une légère leucocytose de 8.900 gl. blcs. avec une répartition normale disparaîtra par la suite (5.400 le 21.6, et 4.500 le 2.7) et était probablement due à la vaginite avec leucorrhée. Thrombocytes et coagulabilité sanguine sans particularité: Temps de Prothrombine (quick): 15" la première fois et 17" la seconde; le Test de Tolérance à l'Héparine étant respectivement de 13' les deux fois, à 5 jours de distance. Thrombelastogramme dans les limites de la normale.

La malade est traitée au Largactil (7 fois par jour 1 comprimé) et au Phénergan (1 comprimé le soir), avec une amélioration de son état.

Après un mois, la malade tombe d'accord qu'elle n'est pas mariée. Cependant, le 9.5, elle chantonne encore du matin au soir et découpe les journaux. Le 18.5, la malade est de nouveau agitée et délirante depuis quelques jours et on la soumet alors à une série de 5 électrochocs qui ne provoquent que des absences malgré un haut voltage (de 80 à 110 pendant 0,1 à 0,2 sec.). La malade est calmée, ne chante plus et ne découpe plus de journaux et semble en outre libérée de

son délire éroto-maniaque. Mais, le 6.6., celui-ci s'est reformé et la malade dessine de nouveau et écrit de façon incohérente, si bien qu'on lui fait subir 4 nouveaux électrochocs, à trois jours d'intervalle (crises convulsives obtenues à 110 et 120 volts pendant 0,2"), qui la laissent apathique, amnésique et fatiguée. La mémoire revient en 5 jours avec le calme... Elle demande son départ qui lui est accordé le 27.6. La psychose a donc duré trois mois et la guérison a été obtenue par un traitement de 9 électrochocs.

En résumé, il s'est donc agi d'un syndrome maniaque caractérisé par des crises d'agitation extrême, de la logorrhée, de la grossièreté, de l'impudeur, de la graphomanie, accompagné d'un délire éroto-maniaque sur la base d'une substitution de personne, survenue à la faveur d'une ressemblance, le 2 avril. Ces symptômes sont apparus à l'arrêt brusque d'un traitement cortisonique à la dose totale (de 1 gr. en 10 jours), institué pour des lésions érythémato-papuleuses des membres inférieurs chez une femme de 43 ans. Celle-ci avait déjà manifesté à l'âge de 15 ans vraisemblablement et à 18 ans de l'anorexie mentale, et souffrait en outre depuis le début du mois de mars, de dépression avec insomnie, à la suite d'un choc émotif que provoqua l'abandon brutal de son ami, un étranger qui avait alors regagné son pays.

Le rôle de la personnalité prémorbide est donc certain dans ce cas, et a pu déterminer la forme de cette psychose qui resta purement cyclothymique dans ses manifestations d'hypomanie, sans composante confusionnelle ou paranoïde (ni désorientation, ni hallucinations sensorielles), qu'on voit parfois venir en ces cas, compliquer des symptômes d'abord d'ordre affectif.

C'est en effet à ces derniers qu'on peut rattacher le délire éroto-maniaque.

Rappelons ici que Baruk a fréquemment observé de l'hypofolliculinie à la base de manifestations éroto-maniaques dont le délire pouvait alors être considéré comme une compensation imaginative. Si nous évoquons cette possibilité, c'est d'une part à cause de l'âge de la malade, encore réglée, il est vrai, et des troubles circulatoires des membres inférieurs qu'elle présentait depuis l'âge de 25 ans.

Il est intéressant de noter la similitude d'un tel cas avec celui que LETAILLIEUR, SCHMIDT et WICKER publièrent en 1954 (34), d'une jeune fille de 20 ans qui après 26 jours de traitement à la cortisone pour polyarthrite chronique évolutive, présentait une hypomanie avec logorrhée, propos érotiques, fuite des mots et des idées, chants, pleurs, rires, défaillance de la mémoire et diminution de

l'attention spontanée. Les symptômes durèrent aussi 3 mois. Mais, on constatait dans ce cas l'intrication d'éléments confusionnels et schizophréniques, et l'on constata en outre une diminution du Cl plasmatique et du taux des protides (sérine et globuline) et une augmentation du rapport sérine/globuline qui n'existaient pas dans notre cas.

On peut aussi rappeler ici le cas que publièrent en 1955 KELLEHER et SNEDDON (33), qui présenta, outre une agitation psychomotrice hypomaniaque, des fausses reconnaissances, de la confusion et de l'incohérence, et guérit après 4 électrochocs.

Les psychoses de l'A.C.T.H. et de la cortisone

I. Fréquence :

Elle était d'environ 1%, mais a un peu diminué aujourd'hui grâce à l'administration orale beaucoup moins pathogène.

Voici quelques chiffres trouvés dans la littérature:

- 1% selon ROME et BRACELAND (5);
- 0,84% (5 cas sur 600) selon DEBRE et coll. (6);
- 1,5% (2 cas sur 130) selon LOUYOT, Mlle MARTIN et FRISH (7);
- 1,8% (2 cas sur 112) selon DE SEZE et coll. (8);
- 5% selon G.H. GLASER (9);
- 0,8% selon COSTE, PIGUET, BERTAGNA, FLAVIGNY (10).

II. Symptomatologie :

La date d'apparition des symptômes psychotiques est très variable d'un cas à l'autre: tandis que la transformation de l'euphorie en hypomanie et manie franche ou en sentiment d'anxiété, se produit déjà quelques jours après le début du traitement, une dépression grave peut se produire après un usage prolongé de la cortisone, une réaction mentale organique manifestée par de la confusion, de la désorientation, de l'obnubilation mentale, du délire et des troubles sensoriels, peut apparaître à toute période du traitement, et l'arrêt de la médication, lorsqu'il est brusque surtout, peut lui aussi souvent déclencher des troubles mentaux considérés par CLARK et coll. (11) comme un effet de privation.

Le début est habituellement progressif, l'euphorie et l'hyperactivité optimiste et enjouée faisant place à de la nervosité, de l'agitation, de l'irritabilité d'une part, de l'agressivité même, l'insomnie de calme et confortable, devenant turbulente, déambulatoire. Le malade manifeste une logorrhée intarrissable, avec force jeux de mots, plaisanteries et chants; la bizarrerie du comportement, la confusion qui se manifeste dans la conduite et les propos complètent le tableau de la manie aiguë.

Mais il arrive aussi que le début soit brutal, sous la forme parfois dramatique de raptus anxieux pouvant se manifester de manière inopinée par une tentative de suicide. Toutefois, certains symptômes d'alarme qui doivent être recherchés avec soin alertent parfois à temps un personnel ou un médecin avisé : l'activité devient brouillonne et l'euphorie hypomaniaque a subitement fait place à de l'anxiété,

à des idées de culpabilité, d'autodépréciation, voire de suicide. (BERTAGNA), (12). Ces formes psychotiques dont les troubles de l'affectivité revêtent soit la forme de la manie aiguë, soit celle de la dépression, ne sont pas les seules de la psychose à la suite d'un traitement à la cortisone ou à l'A.C.T.H.

On peut aussi observer une réaction mentale organique avec sa composante confusionnelle quasi constante (8 cas sur 10, selon BERTAGNA et LAURAS, (13) et souvent dominante, de l'avis de tous les observateurs. LAURAS (14) y insiste: "Tous les degrés existent entre la confusion stuporeuse, le simple état crépusculaire, et des bouffées confusionnelles, comparables aux bouffées délirantes aiguës polymorphes des dégénérés de Magnan (ce qui évoque l'hypothèse d'une prédisposition morbide) et à certaines confusions aiguës dites toxi-infectieuses (ce qui permet d'imaginer dans le déterminisme de celles-ci l'existence d'un chaînon pathogénique diencéphalo-hypophyso-surrénal)".

A la confusion, à l'obnubilation, s'ajoute la désorientation dans l'espace et le temps, des troubles de mémoire, des hallucinations sensorielles, des délires incohérents paranoïdes ou systématisés de persécution qui peuvent faire prendre à la psychose le masque d'une schizophrénie,

Le caractère constant de ces psychoses réside, au dire de la plupart des auteurs qui s'en sont occupés, dans le polymorphisme des symptômes et même des syndromes qui s'intriquent et se succèdent jusqu'à défier toute classification nosologique psychiatrique. (COSTE, CAYLA, DELABARRE) (15). Les diagnostics d'excitation maniaque, de dépression mélancolique, de catatonie schizophrénique ou de délire paranoïde peuvent être invoqués souvent alternativement (BERTAGNA) (12). La physionomie clinique peut changer d'un malade à l'autre et chez le même malade d'un jour à l'autre, au cours d'un même accident.

Ces psychoses ne s'accompagnent d'aucun syndrome humoral caractéristique, tant au point de vue des sérines et globulines que de celui des électrolytes, du K en particulier.

Les troubles de l'électroencéphalographie qu'on observe fréquemment lors du traitement à la cortisone ou à l'A.C.T.H. et qui consistent en raccourcissement de la période réfractaire de 70 millisecondes à 30-40 millisecondes, "entraînant une accélération dans la transmission et la réception neuronique des signaux aboutissant à un excès d'informations" (ROGER, GASTAUT et ROGER) (16), peuvent créer un état d'éréthisme psycho-moteur avec hyperexcitabilité et attention exagérée qui est à la base de l'euphorie, de l'hyperactivité et de

l'agitation psycho-motrice hypomaniaque, peut-être même de l'état confusionnel. Ces modifications sont similaires à celles que provoquent les amphétamines dont l'intoxication produit d'ailleurs de semblables effets psychiques. Mais il ne semble pas, d'après DELAY, BERTAGNA et LAURAS (13), HOFER et GLASER (17), que ces modifications des tracés électro-encéphalographiques soient constants ni même en rapport avec les psychoses, se rencontrant aussi bien dans des cas qui ne présentent pas de troubles psychotiques, et pouvant manquer chez des psychotiques.

DEBRE, MORRICONACCI et NEKHOROCHEFF (18) ont observé, au cours des traitements par l'A.C.T.H. et la cortisone des électroencéphalogrammes anormaux dans la moitié des cas, chez des enfants, (ondes lentes de 1 à 3 par seconde 17 fois sur 74 enfants et réactions positives à la stimulation lumineuse intermittente dans la moitié des cas qui ne se rencontre que chez 3 à 4% des enfants normaux. Ils observèrent par contre que les traitements qui altèrent l'électro-encéphalogramme sont ceux qui entraînent des signes cliniques d'hypercorticisme: visage lunaire, pilosité faciale, acné, augmentation de poids.

La durée des troubles psychotiques au cours du traitement à la cortisone ou à l'A.C.T.H. est très variable, la psychose pouvant guérir quelques jours après l'arrêt de la médication ou se prolonger plusieurs semaines après celle-ci, ou commencer alors seulement et se prolonger par la suite. La durée varie de quelques jours à plusieurs mois, étant toutefois habituellement d'un mois environ, jusqu'à la stabilisation définitive.

En outre, selon qu'il s'agit d'une psychose affective à forme maniaque ou dépressive ou d'une psychose de type organique avec confusion et délire éventuellement paranoïde et hallucinatoire, la guérison se produit spontanément dans le second cas, tandis que les psychoses du premier type nécessitent le plus souvent quelques électrochocs pour disparaître.

La guérison se produit par la disparition progressive des symptômes, avec des intervalles de lucidité successivement plus longs, jusqu'au rétablissement complet. (CLARK, QUARTON, COBB et BAUER) (19).

Mais les rechutes qui ponctuent ces guérisons exigent donc une surveillance psychiatrique qui se prolonge encore quelque temps après la guérison apparente.

Le pronostic de ces psychoses est donc favorable, la guérison étant souvent spontanée et pouvant toujours être obtenue par quelques électrochocs en cas de manie ou de dépression les nécessitant.

3 ou 4 électrochocs viennent habituellement à bout des symptômes. Toutefois, COSTE, CAYLA, DELABARRE (15) citent un cas de psychose mania-co-dépressive avec idées de suicide, confusion, idées délirantes de persécution et hallucinations sensorielles qui débuta le 15ème jour du traitement et résista à une cure d'insuline avec 38 comas et à 20 électrochocs. Quand bien même un cas pareil constituerait une exception, cela doit inciter à la circonspection dans l'usage de la thérapeutique cortico-surrénale. Précisons que le malade en question ne présentait pas d'antécédents vésaniques personnels, ni familiaux.

Mécanisme pathogénique:

L'apparition des psychoses au cours du traitement par l'A.C.T.H. ou la cortisone est indépendant d'un certain nombre de facteurs: ROME et BRACELAND, (5) ne sont pas seuls à affirmer que la dose du médicament est sans importance, tout au moins aux doses habituelles de 100 à 150 mgr par jour. Ils ont vu les psychoses apparaître souvent lors de doses plus faibles et entre autres, lors de l'administration par voie buccale. Les signes de surdosage (hirsutisme, acné, facies lunaire) n'accompagnent pas forcément les psychoses, de l'avis de CLARK, QUARTON, COBB et BAUER (19). Les mêmes auteurs remarquent toutefois que les patients souffrant d'hypoadrénalisme sont plus sensibles non seulement aux effets métaboliques généraux de la cortisone, mais aussi aux complications psychiâtriques qui peuvent survenir chez ces malades à l'occasion d'un léger surdosage accidentel après un traitement longtemps bien supporté à de moindres doses.

A noter aussi que l'absence de troubles lors d'un traitement antérieur ne garantit pas une semblable tolérance lors d'un traitement ultérieur. Des troubles psychiques peuvent alors apparaître à de plus petites doses que celles qui avaient primitivement été bien supportées. En outre, lorsqu'un malade a fait une psychose lors d'un traitement antérieur, il peut présenter de tout autres symptômes au cours d'un autre traitement, par la suite.

On a vu des psychoses se produire dans les maladies physiques les plus diverses lors de l'administration d'hormones cortico-surrénales. Il se peut toutefois que certaines maladies prédisposent plus particulièrement à ces complications: ce pourrait être le cas peut-être pour le rhumatisme qui entraîne souvent certaines modifications du psychisme, et également de la sclérose en plaques ou de la sclérose latérale amyotrophique qui incitent parfois à tenter un

traitement aux hormones corticotropes. (TRETOWAN) (20).

Un facteur très discuté est celui du rôle de l'état mental prépsychotique. Il serait primordial pour certains, tels que DELAY, BERTAGNA et LAURAS (13) qui trouvent des antécédents psychopathiques personnels ou familiaux graves (internements précédents, dépression, épisodes délirants transitoires, psychose puerpérale) dans 8 cas sur 10; CLARK et coll. (19) trouvent aussi des antécédents psychopathiques personnels ou familiaux dans 6 cas sur 7 et insistent sur l'importance de leur recherche systématique, leur découverte constituant à leurs yeux une contre-indication formelle à un traitement à la cortisone. La personnalité prémorbide joue un rôle important aussi pour ROME et BRACELAND (5), REIS (21), GLASER (9). D'autres auteurs (TRETOWAN par exemple), s'ils estiment que la personnalité antérieure ne joue que peu de rôle dans le déclenchement d'une psychose, admettent cependant qu'elle puisse déterminer le type de la réaction mentale et son contenu psychologique.

Il est enfin des auteurs pour lui dénier toute influence sur l'apparition d'une éventuelle psychose. C'est entre autres le cas de SPIEGEL (22), GOOLKER et SCHEIN (23).

Parmi les antécédents fréquemment rencontrés chez les malades qui ont réagi par une manie ou une dépression, il faut placer au premier plan l'instabilité d'humeur et un certain degré d'inadaptation sociale.

Est-il besoin de préciser que l'absence d'antécédents psychotiques ne saurait évidemment constituer une garantie qu'une psychose ne risque pas de se produire sous l'effet des hormones.

S'appuyant sur un cas d'oedème cérébral avec état catatonique chez un singe ayant reçu 25 mgr. d'A.C.T.H. intra-veineux, BARUK (cité par DELAY, BERTAGNA et LAURAS) (13), attribue à l'oedème cérébral par rétention hydro-chlorurée-sodique les psychoses dues à l'A.C.T.H. Cette pathogénie explique à ses yeux les observations d'états de mal épileptique survenus au cours du traitement.

CASTOR et coll. (24) ont trouvé chez le rat soumis à la corticothérapie, de la chromatolyse des noyaux paraventriculaires et de l'hypothalamus, mais ces lésions sont d'interprétation délicate et il ne nous paraît pas qu'on puisse les rendre responsable des psychoses.

RANSONOFF invoque l'hypokaliémie parfois observée et cite trois observations où les troubles psychiques suivaient assez fidèlement les variations du potassium sanguin et guérissent après le retour à la normale de celui-ci. Mais, par ailleurs, CLARK, QUARTON,

COBB et BAUER virent des psychoses se produire chez des malades dont la plupart recevaient du potassium pendant le traitement hormonal (19), et RAINSFORD (25) constata des taux de chlorures et de potassium sériques normaux chez une malade qui présentait de la confusion, des idées de persécution et des hallucinations auditives deux jours après l'arrêt d'un traitement à l'A.C.T.H. et à la cortisone, motivé par un oedème généralisé.

Les modifications du métabolisme des électrolytes qui peuvent se rencontrer doivent plutôt être considérées comme un chaînon intermédiaire dans le mécanisme physiologique neuro-hormonal que les hormones mettent en action.

C'est en effet comme une réaction psychologique à l'action sur le système nerveux central des hormones administrées, que ces psychoses sont considérées par la plupart des auteurs qui les ont étudiées. L'A.C.T.H. qui suscite des surrénales une hypersécrétion de cortisone modifierait l'équilibre neuro-hormonal hypophyse-surrénal d'une part, diencéphalo-frontal de l'autre. Ces modifications ne deviendraient toutefois pathogènes qu'en cas de prédisposition (DELAY, BERTAGNA et LAURAS) (13). La cortisone agirait par l'intermédiaire de diverses modifications qu'elle entraîne dans l'économie, telles que réduction des éosinophiles mise en évidence par le test de THORN (ROCHE, THORN et HILLS) (26), augmentation de l'hyperglycémie, action due le métabolisme du Cl, du Na, du K., modifications du tracé électro-encéphalographique.

Il est intéressant de remarquer qu'il y a une grande ressemblance entre les psychoses dues à l'A.C.T.H. et à la cortisone et les psychoses qui se produisent dans 20% des cas de maladie de Cushing, selon JONAS (27), SPILLANE (28) et PLOTZ, KNOWLTON et RAGAN (à paraître). Ces dernières comportent en effet le plus souvent une réaction paranoïde-dépressive avec idées de grandeur ou de persécution et hallucinations auditives, troubles de la mémoire et confusion qui rappellent la réaction mentale organique des psychoses du traitement hormonal. On y observe aussi des modifications électro-encéphalographiques. Aussi certains auteurs n'ont-ils pas manqué de ramener à l'hyperfonction surrénalienne tous les symptômes psychotiques qu'on observe également dans les psychoses puerpérales où l'hypercorticisme est aussi constant.

Mais les mêmes symptômes peuvent aussi se produire dans certaines maladies d'Addison et COSTE et ses collaborateurs (19) ont invoqué à l'origine des psychoses survenant au cours d'un traitement par la cortisone ou l'A.C.T.H., un hypocorticisme relatif en faveur duquel plaident les nombreux cas où les troubles psychotiques ne se

produisirent qu'après la cessation de la médication, ainsi que les cas nombreux aussi où ils cédèrent à la cortisone à dose massive. Rappelons entre autres ici le cas de RAINSFORD (25) où de la confusion et des hallucinations apparurent 36 heures après l'arrêt de la cortisone administrée depuis 7 semaines. CLARK et coll. (19) interprètent de tels cas comme un effet de privation, l'hormone ayant créé un besoin accru au niveau des tissus, et les surrénales risquant d'être épuisées. DELAY, BERTAGNA et LAURAS (13) citent trois cas de névrose obsessionnelle mélancolique qui guérissent en quelques jours par la cortisone ou l'A.C.T.H. et plusieurs auteurs (ALTSCHULE, CLAGHORN, HEMPHILE, SPIES, HOEGLAND, LEHMAN), ont essayé de remplacer la sismothérapie par un traitement à la cortisone, sans résultat d'ailleurs chez les schizophrènes. PINCUS et HOAGLAND (29) avaient remarqué pour leur part que l'électrochoc déclenchait une sécrétion de 100 mgr. d'A.C.T.H. En 1943 déjà, DELAY et SOULAYRAC (30) avaient consacré un article au syndrome humoral du post-électrochoc qui comprend de l'hyperprotidémie, de l'hypersérinémie, une hyperglycémie, une hyperhydrémie, de l'hypokaliémie, de la lymphopénie, de l'éosinopénie, l'abaissement de la réserve alcaline et une augmentation de sécrétion urinaire des 17-cétostéroïdes. Le même syndrome humoral est provoqué par l'encéphalographie gazeuse ou ventriculographie (DELAY) (31). Il existe aussi au cours de la réaction d'alarme de SELYE.

Mesures prophylactiques et traitement

Avant d'instituer un traitement à la cortisone ou à l'A.C.T.H., on ne saurait trop recommander la recherche systématique des antécédents psychopathiques, tant personnels que familiaux. Est-il nécessaire de rappeler que les uns comme les autres sont souvent passés sous silence et demandent à être recherchés avec soin et délicatesse. Ils existent dans la majorité des cas de psychoses au cours de la thérapeutique à la cortisone ou à l'A.C.T.H. Aussi leur découverte constitue-t-elle pour DELAY, BERTAGNA et LAURAS (13), une contre-indication formelle à l'emploi des hormones corticotropes.

Le Docteur ABELY (32) insiste sur le danger d'employer la cortisone hors les cas où les 11-oxycorticostéroïdes sont abaissés (normalement: 0,10-0,40 mgr), et conseille de pratiquer au préalable un contrôle biologique.

Il ne faut pas oublier que si le pronostic des psychoses est habituellement favorable, la psychose corticothérapique comporte aussi des risques *quoad vitam*, à savoir la tentative de suicide au cours d'un raptus anxieux soudain et le danger, bien que moindre, que peuvent constituer certains états de confusion aiguë avec refus de nourriture et deshydratation pouvant devenir alarmante.

Pour ces raisons, une surveillance psychiatrique attentive et avisée est de rigueur dans tous les cas où le malade est soumis à la cortisone ou l'A.C.T.H.

Rappelons que l'anxiété, l'irritabilité, l'insomnie turbulente, les bizarreries du comportement, la logorrhée incoercible et les signes de dépression succédant brusquement à l'euphorie du début sont des signes d'alarme qui peuvent en certains cas justifier, sinon l'interruption immédiate du traitement, tout au moins une diminution prudente des doses employées.

En cas de psychose déclarée, à part la thérapeutique psychiatrique symptomatique qui comporte l'isolement, la surveillance, la sédation, l'alimentation à la sonde et la réhydratation au besoin, d'autres mesures plus discutées peuvent être envisagées.

KELLENER et SNEDDON (33) ne sont pas partisans du transport du malade dans un hôpital psychiatrique, tant pour épargner au malade et à sa famille l'impression désagréable que cela comporte, qu'en considération des difficultés qui peuvent en résulter pour le traitement de la maladie organique sous-jacente.

L'interruption du traitement est parfois décrétée aussitôt qu'apparaissent des symptômes psychotiques, et suffit souvent à obtenir la guérison en quelques jours; mais il peut être plus judicieux de diminuer les doses progressivement que de priver brusquement l'organisme d'une hormone qui a pu engendrer un besoin tissulaire. L'éclosion de la psychose à l'arrêt de la médication s'observe en effet parfois et est considérée comme un symptôme de privation.

RANSFORD (25) envisage la continuation du traitement à de plus petites doses de cortisone, mais la considère néanmoins comme peu sûre.

DEBRE, MORRICONACCI et NEKHOROFF conseillent de soumettre tout malade à qui on administre de la cortisone ou de l'A.C.F.H., à un contrôle électro-encéphalographique et d'interrompre le traitement sitôt qu'apparaissent des signes marqués d'hyperfonctionnement surrénal (présence d'ondes lentes ou pointes d'ondes au repos).

L'électrochoc reste le traitement habituel des psychoses affectives telles que dépression ou manie (3 ou 4 électrochocs suffisent habituellement à obtenir la guérison), tandis que les psychoses de type organique (confusion, délire, hallucinations), guérissent habituellement spontanément plus ou moins vite après l'interruption du traitement hormonal.

Certaines confusions, manies ou dépressions peuvent bénéficier éventuellement d'une thérapeutique par l'A.C.T.H. ou la cortisone à doses massives, mais l'indication en est incertaine, hasardeuse et risquée.

Un problème qui peut se poser est celui de l'éventuelle opportunité de reprendre le traitement hormonal après guérison de la psychose, si l'interruption a provoqué une recrudescence ou une aggravation des symptômes physiques d'un rhumatisme, par exemple.

Aucune règle ne peut être édictée, et c'est l'examen raisonné des circonstances particulières qui décidera dans chaque cas de la conduite la plus opportune.

R é s u m é

Si les hormones corticotropes (A.C.T.H. et cortisone) sont employées avec succès dans le traitement de plusieurs affections, elles provoquent des réactions psychiques dans 75% des cas, telle l'euphorie qui valut à la cortisone d'être taxée par Mach "l'opium du riche", et plus rarement (1% environ) des psychoses.

Ces dernières peuvent apparaître aussi bien quelques jours déjà après le début du traitement, qu'après plusieurs semaines, et parfois seulement à la cessation de la médication (surtout lorsque celle-ci fut brusquée).

Les psychoses au cours du traitement par la cortisone peuvent revêtir deux aspects et leur polymorphisme est le caractère le plus constant. Le type affectif consiste en troubles de l'humeur et du comportement de type maniaco-dépressif (insomnie, agitation, excitation psycho-motrice, logorrhée, bizarreries, ou anxiété, idées d'incurabilité, de culpabilité et même tentative de suicide). La guérison de cette forme ne s'obtient habituellement qu'au prix de quelques électrochocs. La psychose peut aussi se manifester par une réaction mentale de type organique qui guérit spontanément après un temps variable, constamment confusionnelle, avec désorientation, onirisme, souvent des idées délirantes parfois paranoïdes, des hallucinations sensorielles et pouvant réaliser l'aspect d'une schizophrénie.

Les troubles de l'électroencéphalogramme (raccourcissement de la phase réfractaire, ondes lentes), ne sont pas constants et ne paraissent pas être en rapport avec l'apparition d'une psychose.

Ces diverses psychoses peuvent durer de quelques jours à plusieurs mois. Leur pronostic est favorable. Leur apparition est indépendante de la maladie organique, de l'hormone ainsi que des doses administrées.

Par contre, on découvre fréquemment une prédisposition psychopathique chez ces malades qui ont souvent déjà présenté des épisodes psychiâtriques antérieurement, et les antécédents psychopathiques qui constituent pour certains auteurs une contre-indication formelle, doivent être recherchés avec le plus grand soin.

L'oedème cérébral, la chromatolyse des noyaux paraventriculaires et de l'hypothalamus ont pu être observés exceptionnellement, de même l'hypokaliémie, mais il semble que la psychose doive être considérée comme une réaction psychologique à l'action neuro-hormonale diencéphalo-hypophyso-surrénalienne du médicament, qui ne deviendrait

pathogène qu'en cas de prédisposition.

A noter la similitude de ces psychoses avec celles du syndrome de Cushing et de la puerpéralité qui s'accompagnent l'un comme l'autre d'hypercorticisme. Ce dernier n'est cependant pas constant, et il semble que l'hypocorticisme joue aussi son rôle, en particulier dans les psychoses qui apparaissent après la fin du traitement comme un symptôme de privation.

On ne saurait trop insister sur le devoir qui incombe au praticien de rechercher systématiquement l'existence d'antécédents psychopathiques chez tous les malades à qui il envisage de prescrire un traitement à la cortisone ou à l'A.C.T.H., et celui-ci sitôt commencé, de s'assurer une surveillance psychiatrique capable de déceler précocement les signes d'alarme, que constituent l'apparition d'anxiété, d'irritabilité, d'agitation ou de bizarreries du comportement, qui commandent de diminuer les doses et d'interrompre progressivement le traitement.

En cas de psychose du type maniaco-dépressif, l'électrochoc peut gagner du temps, et il faudra garder le malade sous surveillance quelques jours après la guérison apparente, se souvenant qu'une rechute peut se produire après un intervalle lucide.

Si ces épisodes guérissent heureusement pour la plupart sans laisser de traces, cette éventualité imprévisible doit tout au moins inciter le corps médical à la circonspection dans l'usage des hormones corticotropes.

Ce sera là notre conclusion.

BIBLIOGRAPHIE

1. HENCH et KENDALL. Effects of Cortisone and ACTH on rhamatoid arthritis, rhumatic fever, and certain other conditions. Arch. Int. Med., avril 1950, 35: 545.
2. Les mêmes. Cortisone and ACTH in rhumatic diseases. J. Am. Med. Ass., déc. 1950, 144: 1327-1335.
3. MACH, R.S. et BARRELET, J. Les troubles psychiques au cours des traitements à la cortisone. Praxis, 12 oct. 1950, 41: 875-878.
4. DELAY, J., PICHOT, P. et AUBRY, J.L. Etude expérimentale des modifications psychologiques produites par les traitements à l'A.C.T.H. et à la Cortisone. L'Encéphale 1952: 393-406.
5. ROME, H.P. et BRACELAND F.J. Use of cortisone and ACTH in certain Diseases: psychiatric aspects. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, 1950, 25: 495-497.
6. DEBRE et coll. Traitement de la maladie de Bouillaud par la cortisone et l'A.C.T.H. Premiers résultats. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 21 III 1952, 68: 392.
7. LOUYOT, P., Mlle MARTIN et FRISH: Un an de traitement par cortisone et A.C.T.H. Revur du Rhumatisme, mars 1952, 19: 218-223.
8. DE SEZE et coll. Indication, résultats, accidents de la corticothérapie surrénale en rhumatologie d'après une expérience portant sur 112 cas. Sem. Hôp. de Paris, 26 VII 1951, 27: 2351-2358.
9. GLASER, G.H. Psychotic reactions induced by Corticotropin (ACTH) and Cortisone. Psychosomatic Medicine XV, 1953: 280-291.
10. COSTE, F., PIGUET, B., BERTAGNA, L., FLAVIGNY, H. Psychose aiguë au cours d'un traitement par l'A.C.T.H. Guérison par la cortisone, Discussion pathogénique. Problèmes posés par l'emploi thérapeutique. Revue du Rhumatisme, I 1951: 193-198.
11. CLARK, L.D., BAUER, V. et COBB, ST. Preliminary Observations on mental Disturbances occuring in Patients under Therapy with Cortisone and ACTH. New England J. of Med., 1952, 246, No 6: 205-216.

12. BERTAGNA, L. Les troubles psychiques de la corticothérapie surrénalienne. *Thérapie*, T. VII, 1952: 314-318.
13. DELAY, J., BERTAGNA, L. et LAURAS, A. A.C.T.H. et Cortisone en psychiâtrie. *Ann. Médic. Psychol. Revue psychiâtrique*, 1954, I: 536-540; *Presse Médicale*, 8 juillet 1954, 62, No 49+ 1037.
14. LAURAS, A. Contribution à l'étude des accidents psychiâtriques graves de la cortisothérapie surrénalienne. Thèse de Paris, 1953. Cité par RONDEPIERRE (32).
15. COSTE, F., CAYLA, J. et DELABARRE, F. Cortisone et corticostimuline (A.C.T.H.) en rhumatologie, 1 vol. p.49, Masson, Paris.
16. ROGER, J., GASTAUT, H. et ROGER, A. A propos du mode d'action de la cortisone sur les structures nerveuses centrales. Effets de ce produit sur le cycle d'excitabilité corticale du chat anesthésié. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 7 déc. 1951: 1387-1391.
17. HOEFER, P.F.A., and GLASER, G.H. Effects of pituitary adrenocorticotropin hormone (ACTH) therapy. *J. Am. Med. Ass.* 1950, 143: 620.
18. DEBRE, R., MORRICONACCI, I., et NEKHOROCHEFF. Modifications de l'électroencéphalogramme au cours des traitements par l'A.C.T.H. et la cortisone. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 13-20 V 1955, 71: 531-538.
19. CLARK, L.D., QUARTON, G.C., COBB ST. and BAUER W. Further observations on mental disturbances associated with cortisone and ACTH therapy. *The New England J. of Med.*, 1953, 249: 178-183.
20. TRETHOWAN, W.H. Psychopathological Reactions to Cortisotropin and Cortisone. *The Lancet*, 1954, i: 398.
21. REES, L. Psychological concomitante of cortisone and ACTH therapy. *J. Mental Sc.* 1953, 15: 280-291.
22. SPIEGEL, E.A. *Progress in Neurology and Psychiatry*, London 1954:93.
23. GOOLKER, P. et SCHEIN, J. Panel discussion: psychophysiological properties of adrenal cortex; recent, unpublished advances; psychic effects of ACTH and Cortisone. *Psychosom. Med.* 1953, 15: 589-613.

24. CASTOR et coll. Cités par L. MICHAUX et J. PRESLE. Accidents psychiques de la corticothérapie surrénale et leur traitement. *Le Progrès médical*, 24 mai 1952, 10: 232-236.
25. RAINSFORD, F.G. Psychotic manifestation of Cortisone intoxication: a case report. *The medical Journ. of Australia*, 16 II 1953, 41: 330-331.
26. ROCHE, M. THORN, G.W. et HILLS, A.G. Levels of circulating eosinophils and their response to ACTH in surgery; their use as index of adrenocortical function. *New England J. Med.*, 1950, 242: 307-314.
27. JONAS, V. Cushing Syndrome. *Casop. lek. cesk.* 74: 1372, 1462, 1935; cité par GLASER, (voir 9).
28. SPILLANE, J.D. Nervous and mental disorders occurring in Cushing's Syndrome. *Am. J. Psych.* 1940, 96: 1213.
29. PINCUS, G. et HOAGLAND, H. Adrenal cortical responses to stress in normal men and in those with personality disorders; some stress responses in normal and psychotic subjects. *Am. J. Psych.* 106: 641-650; Adrenal cortical responses to stress; analysis of pituitary-adrenal mechanism in man. *Am. J. Psych.* 106: 651-659, mars 1950.
30. DELAY, J. et SOULAYRAC. Le syndrome humoral du post-électrochoc. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris* 1943, 152-154.
31. DELAY, J. Sur l'analogie des réactions biologiques consécutives à l'électrochoc et à la ventriculographie. *Revue neurologique*, Paris, 1943, 160.
32. Docteur ABELY (cité dans l'article de M.J. RONDEPIERRE. Psychose cortisonique. *Ann. Médico-psychologiques. Revue psychiatrique* 1954, I: 374-378, dans la discussion qui suivit la communication).
33. KELLEHER, J. et SNEDDON, I.B. The management of psychotic reactions resulting from cortisone and corticotropin. *Practitioner* 175: 300-303, 1955.
34. LETAILLEUR, M., SCHMIDT, P. et WICKER, M. Accidents mentaux de la thérapeutique cortisonique. *Ann. Médico-Psychologique. Revue psychiatrique*, 1954, I: 530-535.
35. LOUYOT, P., Mlle MARTIN, Frish. Un an de traitement par cortisone et ACTH. *Revue du Rhumatisme*, mars 1952, 19 No 3: 218-223.

